



**D<sup>r</sup> Benedetta BODINI**  
Neurologue  
Chercheur à l'Inserm



**D<sup>r</sup> Nicolas COLLONGUES**  
Service de Neurologie,  
CHU Strasbourg

## DOSSIER

**actrims**  
AMERICAS COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

**ECTRIMS**  
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

## MSPARIS2017

7<sup>TH</sup> JOINT ECTRIMS – ACTRIMS MEETING  
25 – 28 OCTOBER 2017, PARIS, FRANCE



*Plus de 10 000 participants, venus de tous les pays du monde, se sont retrouvés à Paris pour Le congrès conjoint de l'ECTRIMS et de l'ACTRIMS 2017.*

*La session plénière présidée par Catherine LUBETZKI a été l'occasion de souligner le rôle historique de l'école française dans la découverte de cette maladie.*

*Hans LASSMANN (Vienne) a orienté sa présentation magistrale sur les lésions corticales, dont les mécanismes sont multiples mais où l'inflammation méningée paraît jouer un rôle essentiel et dont les conséquences sont importantes sur le plan clinique, en particulier cognitif.*

De cette édition très riche, on retiendra la présentation des critères 2017 de sclérose en plaques où réapparaît la ponction lombaire, le rôle de l'IRM médullaire dans la prédiction du risque de passage en forme secondairement progressive à 15 ans les données des grandes cohortes, comme la banque de données sur la sclérose en plaques (MSbase 50 000 patients), confirmant l'impact positif des traitements de fond sur le risque de passage en forme secondairement progressive et l'intérêt d'un traitement précoce et efficace.



Dr Olivier HEINZLEF

Président de la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques



Dr Anne KERBRAT

Service de Neurologie, CHU Rennes



Dr Céline LOUAPRE

Service de Neurologie, Pitié Salpêtrière, Paris



Dr Xavier MOISSET

Service de Neurologie, CHU, Clermont-Ferrand

Le marché du traitement de la sclérose en plaques représente une vingtaine de milliards de dollars et devient de plus en plus concurrentiel avec l'arrivée de l'ocrelizumab à la fois comme seconde ligne dans les formes à poussées sur le segment du natalizumab et du fingolimod et dans le traitement des formes progressives. Le challenge est de plus en plus dur pour l'accès au marché de nouvelles molécules qui doivent soit montrer leur supériorité anti-inflammatoire sur les traitements existants, soit posséder un mode d'action originale ciblant des mécanismes physiopathologiques différents comme la biotine disponible dans le cadre d'une ATU en France.

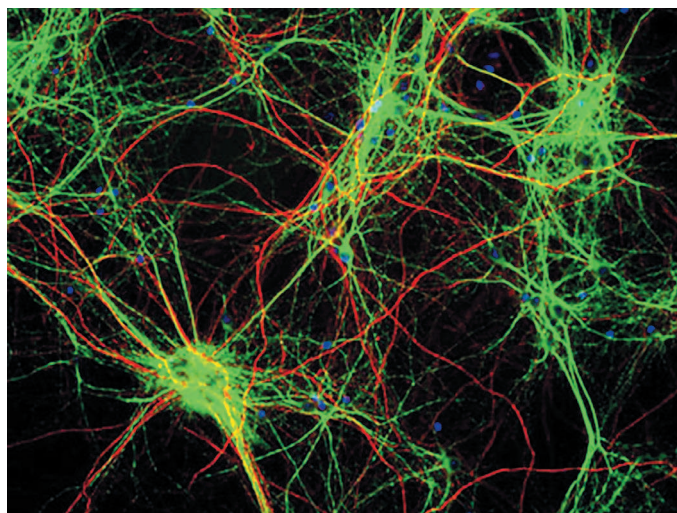
D'autres voies thérapeutiques ne ciblant pas l'inflammation ont été présentées. L'ibudilast, un médicament neuroprotecteur, a montré un effet positif sur l'atrophie cérébrale dans une étude de phase II ouvrant de nouvelles perspectives. L'anticorps monoclonal GNBAC1 ciblant l'enveloppe du rétrovirus endogène humain et qui restaure l'expression de la MBP dans les oligodendrocytes n'a pas montré d'effet anti-inflammatoire mais, par contre, un effet potentiellement remyélinisant dans une étude de phase IIb. On suivra avec intérêt le développement de ces produits.

Les formes pédiatriques de sclérose en plaques ont soulevé un intérêt très important au cours des dernières années. Le traitement reposait sur les connaissances acquises dans les formes adultes et de petites séries. Le premier essai thérapeutique dans les formes pédiatriques a démontré la supériorité du fingolimod sur l'interféron bêta-1a. Cet essai fait date et permettra à nos collègues neuropédiatres d'asseoir leurs prescriptions sur un essai de phase III. Des problèmes spécifiques persistent néanmoins, comme celui de l'observance thérapeutique chez les enfants, les difficultés psychologiques associées au relais entre les équipes pédiatriques et adultes, ou les risques de l'immunosuppression précoce et prolongée.

### Le dosage des neurofilaments dans le sang : un marqueur du niveau d'inflammation et de la réponse thérapeutique

D'après Calabresi P et al. C102; Kuhle J et al. P637,

L'utilisation de biomarqueurs sériques pour le diagnostic et le pronostic de la SEP est un enjeu majeur des années à venir. Plusieurs équipes se sont intéressées à la chaîne légère de neurofilaments (NFL) dosée dans le sérum. Dans une étude testant un interféron retard (Peginterféron ou Plegridy, laboratoires Biogen) l'équipe du Pr Calabresi, a montré qu'il existait une corrélation entre le niveau d'inflammation en IRM cérébrale et l'évolution du taux de NFL sérique. De même, après 2 ans de suivi, les patients sous peginterféron connaissaient une baisse importante de ce taux alors qu'il augmen-



tait sous placebo. D'autres études dont celle du Dr Kuhle à Bâle confirment une corrélation positive nette entre l'inflammation cérébrale et le taux de NFL qui pourrait devenir un biomarqueur de réponse thérapeutique.

### L'IRM permet de prédire le risque de passage en forme secondairement progressive

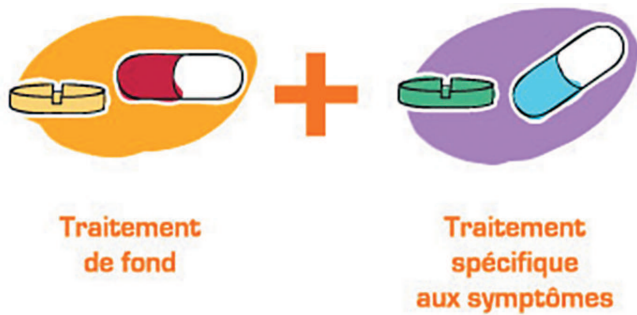
D'après Brownlee WJ et al. session 3, communication 102, actualisée

La prédiction du risque d'évolution de la SEP vers un handicap irréversible, souvent lié au passage en forme secondairement progressive, est cruciale pour adapter précocément la stratégie thérapeutique.

Le Dr Brownlee (groupe de Londres) a présenté le suivi à 15 ans d'une cohorte de 178 patients avec une première poussée de sclérose en plaques. L'objectif était de déterminer quels étaient les marqueurs IRM prédictifs de l'évolution vers une forme secondairement progressive.

Sur les 166 patients ayant eu un suivi complet clinique et IRM pendant 15 ans, 25 patients (15 % environ) ont eu une évolution secondairement progressive.

Les patients ayant évolué vers une forme secondairement progressive avaient une atrophie cérébrale et médullaire plus sévère au cours des 3 premières années par rapport aux autres patients. L'apparition de lésions encéphaliques lors de la première année après la première poussée augmentait le risque d'évolution vers une forme secondairement progressive, mais ce sont surtout les lésions médullaires ou infratentorielles (touchant le tronc cérébral et le cervelet) qui étaient fortement prédictives de ce risque. Cumuler lors de la première année au moins 2 lésions, rehaussées par le gadolinium, une nouvelle lésion médullaire et une nouvelle lésion infratentorielle permettait d'estimer à 85 % le risque d'être en forme secondairement progressive 15 ans après le premier symptôme !



## Les traitements de fond réduisent le risque d'évolution vers la forme secondairement progressive

D'après Brown JW et al., communication 128,

Les données issues des essais thérapeutiques sont essentielles pour apporter la preuve d'efficacité des traitements de fond sur les poussées et la progression du handicap à court terme, mais elles sont limitées par des critères d'inclusions strictes et une durée de suivi brève à l'échelle de la SEP. Les cohortes observationnelles en vie réelle comme MSbase sont complémentaires et permettent d'avoir des données sur l'effet à long terme des traitements.

C'est ce qu'illustre une étude portant sur 50 000 patients inclus MSbase, ainsi qu'une cohorte historique de patients non traités et une cohorte de patients sous alemtuzumab.

Le délai avant la survenue d'une forme secondairement progressive était significativement allongé chez les patients traités par immunomodulateurs, fingolimod, natalizumab ou alemtuzumab comparativement aux patients non traités. De plus ce délai était plus long chez les patients traités par des traitements dits « très actifs » comparé aux immunomodulateurs injectables de première génération. Enfin, l'effet préventif des traitements était plus marqué lorsque ceux-ci étaient débutés dans les 5 premières années de la sclérose en plaques.

Cette étude apporte donc, des arguments forts pour traiter tôt et avec si besoin des traitements « très actifs » les patients souffrant de SEP pour prévenir ou retarder l'évolution vers une forme secondairement progressive.

## La ponction lombaire toujours utile au diagnostic

D'après Arrambide G et al. Communication orale 93 et 95

La ponction lombaire refait son entrée dans les critères diagnostiques de SEP 2017. En effet, la présence de bandes oligoclonales (BOC) permet maintenant le diagnostic de SEP dès le premier événement clinique, en cas de dissémination dans l'espace (plusieurs lésions) mais pas dans le temps (absence de prise de contraste après injection) sur l'IRM.

Dans la cohorte barcelonaise de plus de 1 000 patients ayant présenté une première poussée, la présence de BOC augmente significativement le risque de survenue d'une deuxième poussée à 3 ans. L'association d'une dissémination dans l'espace sur l'IRM initiale et de BOC constitue au final un critère spécifique de SEP, justifiant son entrée dans les critères diagnostiques. Le diagnostic peut donc être plus précoce, sans attendre un autre événement clinique ou une évolutivité de l'IRM.

## Mettez des casques à vos enfants !

D'après Olsson T et al. communication 339, actualisée

Quelques cas cliniques ont rapporté une association possible entre les traumatismes crâniens et la survenue de la SEP, mais aucune étude n'a pu formellement identifier un lien statistique. Scott Montgomery du Karolinska Institute a rapporté une étude cas témoin chez 7 272 patients atteints de SEP et 72 720 sujets sains appariés. La survenue d'un traumatisme crânien et celle d'un autre traumatisme (touchant les membres inférieurs) dans l'enfance ont été recherchées à partir des données du dossier médical.

Le risque de SEP n'est pas plus élevé chez les sujets ayant eu un traumatisme durant les dix premières années de leur vie, quel que soit le site du traumatisme. En revanche, le risque de survenue de SEP est plus élevé chez les personnes qui ont eu au moins 2 traumatismes crâniens entre l'âge de 11 ans et 20 ans. De plus, un antécédent de traumatisme crânien sévère ayant nécessité une longue durée d'hospitalisation est également associé à un risque plus élevé de survenue de sclérose en plaques. Aucune modification du risque de SEP n'a été observée chez les sujets avec antécédent de traumatisme des membres inférieurs.

Cette étude suggère donc que la survenue de plusieurs traumatismes crâniens pendant l'adolescence constitue un facteur de risque de survenue de la SEP, même si le lien physiopathologique reste à préciser. Une raison supplémentaire pour protéger vos enfants lors de leurs activités sportives !

## Comment allaiter au cours d'une poussée ?

D'après Boz C et al. P892, actualisé



Des dosages de corticoïdes dans le lait maternel à différents moments, pendant et après la perfusion de méthylprednisolone, ont été réalisés chez vingt et une patientes. Celles-ci avaient reçu un bolus de méthylprednisolone (1 000 mg/j par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours) pour une poussée et ont été incluses dans cette étude observationnelle. Les données montrent que l'allaitement peut être repris sans danger dès 2 heures après la fin de la perfusion et que les concentrations deviennent vraiment négligeables 4 heures après la fin de la perfusion.

Après une prise orale, la concentration maximale dans le sang est obtenue 2 heures après l'ingestion. Dans ces conditions, il semble possible de reprendre l'allaitement 6 heures après la prise des comprimés, sans faire prendre de risque à leur enfant. Un bolus de méthylprednisolone ne doit pas remettre en cause l'allaitement. Il est cependant conseillé